Über pharmakologisch aktive Substanzen der Speicheldrüsen
- Kallikrein-Untersuchungen -

Peter Chronz

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Zenker

ÜBER PHARMAKOLOGISCH AKTIVE SUBSTANZEN DER SPEICHELDRÜSEN

- KALLIKREIN-UNTERSUCHUNGEN -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von
Peter Chronz
aus
Berlin

1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Prof. Dr. Dr. Werle
Dekan: Prof. Dr. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 25. 6. 1959

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Theoretischer Teil	1
a.) Vorkommen des Kallikrein	1
b.) Zeitpunkt des Auftretens des Kallikrein	2
c.) Wirkungsweise des Kallikrein	2
d.) Pharmakologie des Kallikrein	4
e.) Methoden des Nachweises und der quantitativen Bestimmung des Kallikrein	5
f.) Nachweis des Kallikrein im Speichel	6
g.) Frage der Versorgung der Speicheldrüsen mit Kallikrein	6
II. Literarischer Teil	6
III. Experimenteller Teil	11
a.) Versuchsbeschreibung	11
b.) Die Speichelgewinnung	13
c.) Über die Dialyse des Speichels	14
d.) Über Sondierungen zur Gewinnung reinen Drüsensekretes	15
IV. Klinische Befunde	17
a.) Allgemeine Befunde	17
b.) Spezielle Befunde	18
c.) Tabellarische Übersicht	21
Zusammenfassung	29
Literaturverzeichnis	30
Lebenslauf	33

ÜBER PHARMAKOLOGISCH AKTIVE SUBSTANZEN DER SPEICHELDRÜSEN

- KALLIKREIN-UNTERSUCHUNGEN -

I. Theoretischer Teil

a) Vorkommen des Kallikrein

Eine der pharmakologisch aktiven Substanzen der Mundspeicheldrüsen ist nach E. Werle und v. Roden (1) das Kallikrein. E.K. Frey und H. Kraut (2) sind bei Experimenten über die reflektorische Anurie, die am Hund als Versuchstier angestellt wurden, im Jahre 1925 auf diese kreislaufaktive Substanz gestoßen und haben sie erstmals im Harn beobachtet.

Die Hauptproduktionsstätte des Kallikrein ist das Pankreas. Dort wird es in einer inaktiven Vorstufe angetroffen. Die Bauchspeicheldrüse ist nicht nur für die Verdauung von Bedeutung und für die Regulierung des intermediären Kohlehydratstoffwechsels, ihr wird auch als Hauptproduktionsstätte des Kallikrein (K.) eine Beteiligung an der Steuerung der Blutverteilung zugeschrieben. Die Bauchspeicheldrüse des Menschen und aller untersuchten Tiere enthält große Mengen Kallikrein, im Durchschnitt der Bestimmungen an 30 verschiedenen menschlichen Pankreasdrüsen 4 KE/g. Drüse.

Aus dem Pankreas gelangt das Kallikrein auf dem Wege der inneren Sekretion ins Blut. Unterbindet man nämlich sämtliche Ausführungsgänge nach dem Darm, so vermindert sich die Ausscheidung des Kallikrein im Harn nicht. Aber auch das äußere Sekret enthält regelmäßig Kallikrein, wenn auch in wechselnden Mengen.

Da von einem gesunden Menschen innerhalb 24 Stunden etwa 700 ccm Pankreassaft gebildet werden, kommen täglich etwa 2000 - 3000 KE in den Darm. Das ist ungefähr 10mal so viel Kallikrein, wie im Harn ausgeschieden wird.

Eine erhebliche Menge dieses Kallikrein verläßt den Verdauungstrakt mit dem Kot. Das Kallikrein des Kotes stammt tatsächlich aus dem Pankreas, denn bei Hunden verschwand es aus dem Kot, als die Verbindung zwischen Pankreas und Darm völlig gelöst wurde. Damit ist auch erwiesen, daß das Kallikrein des Speichels beim Passieren des Magens zerstört wird, d.h. seine Gefäßwirkung verliert.

Das Pankreas ist nicht die einzige Produktionsstätte des Kallikrein. Es kommt in großen Mengen in den Speicheldrüsen und in ihrem Sekret, dem Mundspeichel vor. In den verschiedenen Mundspeicheldrüsen ist das Kallikrein nicht gleich-

mäßig verteilt. Stets finden sich beträchtliche Mengen in der Submaxillaris, verhältnismäßig wenig in der Parotis und Sublingualis. (Werle und v. Roden) In den Speicheldrüsen fanden genannte Autoren im Gegensatz zum Pankreas nur aktives Kallikrein.

Nach Ausschaltung beider Quellen (Pankreas und Submandibularis) verschwindet das Kallikrein im Harn nicht. Das hat Werle veranlaßt (3), nach weiteren Bildungsorten oder Depots zu suchen. Dabei war zu berücksichtigen, daß inaktives Kallikrein, sog. Kallikreinogen, wie es im Pankreas oder im Blutplasma vorkommt, sich dem direkten pharmakologischen Nachweis entzieht. Ein Mittel zur Überführung von Kallikreinogen in aktives Kallikrein fand er im Trypsin.

Nach seinen Untersuchungen enthält die Darmwand Kallikreinogen, und es gibt gute Gründe für die Annahme, daß es in der Darmwand selbst produziert wird. Aber die dialysierten Darmextrakte enthalten auch wechselnde Mengen aktives Kallikrein.

Ebenso wirken Extrakte aus Gehirn von Menschen und verschiedenen Tierarten nach Zusatz von kristallisiertem Trypsin stark blutdrucksenkend. Das aktive Prinzip ist aber von Kallikrein verschieden (4).

b) Zeitpunkt des Auftretens des Kallikrein

Die Untersuchungen von Werle über den Zeitpunkt des Erscheinens des Kallikrein im Organismus während der Entwicklung eines Individuums haben folgendes ergeben: Die Submandibularisdrüsen von Foeten und von neugeborenen Menschen und Tieren enthalten noch kein Kallikrein. Es erscheint erst nach den ersten Lebenswochen wohl in Vorbereitung auf die Aufnahme fester Nahrung. - Zum Unterschied von der Submandibularis enthält das Pankreas schon intrauterin Kallikrein, wenn auch weniger als das Pankreas von ausgewachsenen Tieren. Das gleiche gilt vom Blut von Foeten, das neben Kallikreinogen auch Kallikrein-Inaktivator enthält (3).

c) Wirkungsweise des Kallikrein

Um die Blutverteilung den wechselnden Bedürfnissen des Lebens anzupassen, bedient sich der Körper neben dem Mechanismus der nervösen Regulation einer Reihe von Stoffen, die als körpereigene kreislaufaktive Substanzen zusammengefaßt werden. Bei dieser Regulation wird dem Kallikrein eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben (2).

Das Kallikrein bewirkt eine Senkung des mittleren arteriellen Blutdruckes, eine

vermehrte Durchblutung von Herz, Haut, Muskulatur, Gehirn und Lunge und eine verminderte Durchblutung des Splanchnicus-Gebietes.

Das Kallikrein veranlaßt eine Änderung der Blutverteilung im Körper. Dies ist nicht nur seine hervorstechendste pharmakologische und therapeutische Wirkung, sondern nach Auffassung von Frey, Kraut und Werle auch seine physiologische Aufgabe. Die Gesamtfolge ist eine Herabsetzung des mittleren arteriellen Blutdruckes. Das Blutdepot der Milz wird unter der Kallikrein-Wirkung entleert.

Aus den Mundspeicheldrüsen und dem Pankreas gelangt das Kallikrein auf dem Wege der inneren Sekretion direkt oder auf dem der äußeren Sekretion durch Resorption aus dem Verdauungstrakt ins Blut. Dort aber trifft es auf eine Substanz, die seine Wirkung auf den Blutkreislauf aufhebt. Die Aufhebung der Kallikrein-Wirkung wird durch einen bestimmten Eiweißkörper des Serums hervorgerufen, der Kallikrein-Inaktivator genannt wird.

Die pH-Abhängigkeit der Inaktivierungsreaktion bedingt, daß jedes lokale Auftreten von Säure die Freilegung von etwas Kallikrein im Blut veranlaßt, welches wie im Pankreas auch im Blut inaktiv vorkommt. Dadurch wird zunächst lokal eine Erweiterung der Arteriolen und Capillaren hervorgerufen. Hat die Säureproduktion größeren Umfang, so teilt sich die Kallikrein-Wirkung dem allgemeinen Blutkreislauf mit.

Nach i.v. Injektion von Kallikrein tritt bei Mensch und Tier eine mehr oder weniger starke Erhöhung der Schlagzahl ein. Die Pulsbeschleunigung beginnt wenige Sekunden nach der i.v. Injektion und erreicht ihren Höhepunkt 1/2 bis 1 Min. nach der Einspritzung. Dann kehrt die Pulszahl wieder langsam zu ihrem Ausgangswert zurück.

Die Kallikrein-Ausscheidung ist in hohem Maße von der Funktion der Hypophyse und der Nebenniere abhängig. Es ist festgestellt worden, daß der Ausfall der Nebenniere sowie Hypophysektomie zu einem sehr starken Absinken der Kallikrein-Ausscheidung im Harn führen.

Andere blutdrucksenkende, kreislaufaktive Stoffe seien erwähnt, so Histamin, Adenylsäure, Adenosintriphosphorsäure, Acetylcholin. Sie unterscheiden sich vom Kallikrein dadurch, daß sie niedermolekular, kochbeständig sind und die Aufzeichnung der durch sie ausgelösten Blutdrucksenkung ein anderes Bild ergeben als nach einer Kallikreininjektion.

Siehe Abbildung 1:

Abb. 1: Hund ♂ 17 kg, Morphium-Pernocton-Narkose, künstliche Beatmung, Carotis-Blutdruck, Ludwig'sches-Hg-Manometer, i.v. Injektion bei
1.) 1 γ Histamin
2.) 10 γ Histamin
3.) 0,15 KE

d) Pharmakologie des Kallikrein

Das Kallikrein ist eine hochmolekulare, thermolabile Substanz amphoterer Natur. Es wurde festgestellt, daß im Kallikreinmolekül Aminogruppen, phenolische Hydroxyl- oder Carboxyl-Gruppen und ein Imidazolrest vorhanden sein muß. Es löst sich in Wasser und 50 % Alkohol und ist unlöslich in konzentriertem Alkohol und in gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Durch seine Unbeständigkeit unterscheidet sich das Kallikrein von den meisten anderen Hormonen und gleicht den Fermenten. In der Tat wird durch Kallikrein aus einem Eiweiß des Blutplasmas fermentativ eine blutdrucksenkende Substanz freigelegt, das sog. Kallidin.

Als Maß der Kallikrein-Wirkung dienen biologisch definierte Einheiten. 1 KE ist diejenige Menge Kallikrein, die bei i.v. Injektion an der Carotisdruckkurve eines Hundes dieselbe Wirkung hervorruft wie 5 ccm normaler Menschenharn, die einer Sammelprobe von mind. 50 l entnommen und 24 Std. durch Cellophanmembran gegen fließendes Wasser dialysiert wurden.

e) Methoden des Nachweises und der quant. Bestimmung des K.

Zu quantitativen Untersuchungen bewährte sich bisher allein die Bestimmung des Blutdruckes am ganzen Tier, am besten die fortlaufende Schreibung des Carotisdruckes mit dem Frank-Petter'schen Federmanometer und dem Ludwig'schen Hg-Manometer.

Wenn die zu untersuchenden Proben getestet werden, so muß deren K. -Gehalt mit einer Standardlösung verglichen werden. Dieses Standardpräparat wird derartig verdünnt, daß in einem ccm genau 1 KE enthalten ist. Man injiziert abwechselnd das zu untersuchende Präparat und die Standardlösung, bis die Wirkung beider übereinstimmt. Zwischen je zwei Injektionen müssen beim Hund ca. 5 Min. verstreichen, damit der Kreislauf zu seiner Ausgangslage zurückkehren und sich auch noch erholen kann.

Nun gibt es Verfahren, um das Kallikrein gegen andere körpereigene kreislaufaktive Substanzen abzugrenzen und zwar die Kochprobe, die Dialyse, die Inaktivierungsreaktion und die Zerstörung durch Säure oder Lauge.

Die Kochprobe gründet sich auf die Tatsache, daß von kreislaufaktiven Stoffen durch längeres Kochen nur das Kallikrein zerstört wird. Zu diesem Zweck beläßt man die Probe 30 Min. in kochendem Wasser.

Bei der Dialyse wird das hochmolekulare Kallikrein von der Cellophanmembran zurückgehalten. Dies ermöglicht die klare Unterscheidung des Kallikrein von allen niedermolekularen Stoffen, welche die Membran rasch durchdringen. Die Probe wird 24 Std. lang dialysiert gegen fließendes Wasser in kleinen Cellophanbeuteln, in denen sie zur Verhinderung einer eintretenden Zersetzung mit Toluol überschichtet ist.

Die Inaktivierungsreaktion beruht darauf, daß die Kreislaufwirkung des Kallikrein durch Zusatz von Blutserum oder Extrakten aus Lymph- oder Ohrspeicheldrüsen von Rindern aufgehoben wird. Die Proben werden dazu schwach alkalisiert (pH 7, 5 - 8, 0). Es wird diejenige Menge Serum aufgesucht, die in 2 Std. bei Zimmertemperatur oder 1 Std. bei 37° von 2 KE eine Einheit zu inaktivieren vermag. Diese Menge entspricht 1 KIE (1 Inaktivierungseinheit).

Schließlich ist das Kallikrein gegen Säure und Lauge sehr empfindlich. Durch Einstellen auf pH 1 oder pH 12 wird Kallikrein bei Zimmertemperatur in 10 Minuten zerstört, ebenso durch dreistündiges Aufbewahren bei pH 4.

f) Nachweis des Kallikrein im Speichel

Die Wirkung von 1 ccm menschlichen Speichels auf den Blutdruck des Hundes entspricht meist derjenigen von 2 - 3 KE. Beweisend für die Identität der wirksamen Substanz mit Kallikrein sind die folgenden Feststellungen:

Die Substanz ist hochmolekular. Ihre i.v. Injektion bewirkt auch am atropinisierten Hund Blutdrucksenkung, Amplitudenvergrößerung und Pulsbeschleunigung. Kurzes Aufkochen des Speichels zerstört seine Wirkung vollkommen, ebenso Behandlung mit n-HCl und n-NaOH bei 37°. Bei Versetzen mit Blutserum oder Inaktivator aus Rinderdrüsen wird die aktive Substanz inaktiviert, und zwar reversibel.

g) Frage der Versorgung der Speicheldrüsen mit Kallikrein

Da das Kallikrein vom Pankreas nach Werle exkretorisch mit dem Verdauungssaft in das Darmlumen und nach Frey, Kraut und Schultz (5) auch inkretorisch direkt an das Blut abgegeben wird, so hätte die Bauchspeicheldrüse zwei Möglichkeiten, die Speicheldrüsen mit Kallikrein zu beliefern bzw. dessen Entstehung dort zu beeinflussen,

1.) auf direktem hormonellen Wege,
2.) über den Darminhalt, von wo das Kallikrein resorbiert wird, um dann auf dem Blutwege zu den Speicheldrüsen zu gelangen.

Auf Grund der Untersuchungen von Werle, Vogel und Lentrodt (6) wird angenommen, daß eine direkte hormonelle Versorgung nicht wahrscheinlich ist, da sonst der Kallikrein-Gehalt der Submandibularis nach Unterbindung des Ductus pancreaticus wesentlich höher liegen müßte als nach Totalexstirpation des Pankreas.

II. Literarischer Teil

Etwa zur gleichen Zeit wie Frey, Kraut und Werle ihre Feststellungen trafen, veröffentlichte 1936 Walawski (7) eine Arbeit über den Mechanismus der Speichelwirkung auf den Blutdruck. Dabei stellte er fest, daß die i.v. Einführung des Speichels den Blutdruck erniedrigt ohne Rücksicht auf Gegenwart oder Abwesenheit des Albumins und die Herkunft des Speichels. Die Dauer der Blutdruckabnahme ist der eingeführten Speichelmenge proportional. Der Grad der Abnahme ist unabhängig von der Geschwindigkeit der Speichelabsonderung. Die hypotonisierende Wirkung des Speichels kann nicht der Chloridmenge, dem pH-Wert und

den Speichelfermenten zugeschrieben werden. Die hypotensive Wirkung wird durch kurzes Kochen geschwächt, durch längeres (4 - 5 Min.) völlig vernichtet. Die blutdrucksenkenden Stoffe sind organischer Natur. Walawski fand zwei Phasen bei der Blutdruckabnahme. Die eine hängt von der intramusculären Gefäßerweiterung des Körpers, die zweite länger dauernde von jener der Bauchhöhle und ihrer Organe ab. Unter den von Walawski gewählten Versuchsbedingungen verursachte der Speichel keine Absonderung von Verdauungssäften. Walawski war der Ansicht, daß die hypotonisierenden Stoffe des Speichels vom Darm aufgenommen werden, wodurch eine langsame Abnahme des Blutdruckes verursacht wird. Durch die eingehenden Untersuchungen von Frey, Kraut und Werle ist aber nachgewiesen worden, daß das Speichelkallikrein gleich im Magen durch die Säure größtenteils unwirksam wird. Walawski vertrat die Ansicht, daß die wirksamen Substanzen des Speichels durch die Blutesterase, selbst bei längerer Berührung nicht zerstört werden. Die Hauptrolle des Speichels besteht darin, der Verdauung hypotensive Stoffe zur Verfügung zu stellen, um eine bessere Zirkulation zu ermöglichen und zu einer wirksameren Tätigkeit der Verdauungsdrüsen beizutragen.

In einer anderen Arbeit (8) werden Versuche geschildert, bei welchen bei einer Anzahl von Versuchspersonen der nüchterne Magensaft entnommen, filtriert und dessen Acidität und Kallikrein-Gehalt bestimmt wurde. Die Kallikrein-Menge wurde aus der Wirkung auf den Blutdruck bei Hunden berechnet. Es konnte nachgewiesen werden, daß Magensäfte mit normalem freien HCl-Gehalt kein Kallikrein enthalten. Bei achlorhydrämischen Menschen konnte Kallikrein im Magensaft nachgewiesen werden. Wenn Kallikrein enthaltender Schleim mit normaler Magensäure versetzt wird, kommt die Kallikrein-Wirkung zum Verschwinden und kann auch mittels Aceton-Äther-Methode nicht reaktiviert werden. Es scheint also, daß der Kallikrein-Gehalt des Schleims durch die freie Magensäure zerstört wird.

Die Untersuchungen von L. Duschl ergaben, daß Kallikrein nach i.v. Gabe anregend auf die Mengen und Säureausscheidung des Magensaftes wirkt. Von der Magenschleimhaut aus ist es nicht wirksam (9).

Nach Untersuchungen von W. und A. Matioli (10) hat das Kallikrein der Speicheldrüsen keine innersekretorische Funktion. Sie bestimmten den Kallikrein-Gehalt von Speicheldrüsen am Kaninchen, der im Durchschnitt 3, 6 E/g. betrug, bei Unterbindung der Ausführungsgänge der Kallikrein-Gehalt jedoch auf 0 absinkt.

Nach Ermittlung von Werle, Vogel und Lentrodt (6) sinkt der Kallikrein-Gehalt nach Unterbindung des Ausführungsganges der Submandibularis auf ein Minimum. Aus dieser Tatsache kann gefolgert werden, daß das Kallikrein dieser Speichel-

drüsen bei Ratten und Mäusen nur für die exkretorische Ausschüttung zur Verfügung steht und nicht als Hormon produziert oder abgegeben wird.

Kiyoschi Tameda (11) glaubt jedoch, der Submandibularis hormonelle Tätigkeit zuschreiben zu können.

Die Frage nach der physiologischen Funktion der gefäßaktiven Substanzen der Speicheldrüsen ist offen, jedoch scheint sie für das Kallikrein gelöst zu sein. Hilton und Lewis (12) haben nämlich festgestellt, daß die funktionelle Hyperämie in der Gl. Submandibularis durch eine Substanz hervorgerufen wird, die von Bradykinin, oder was nach allem dasselbe ist, von Kallidin, nicht unterscheidbar ist. Dieses wird in der interstitiellen Flüssigkeit nach Hilton und Lewis durch Wirkung eines Enzymes auf das Plasma gebildet, welches aus den Speicheldrüsenzellen bei funktioneller Beanspruchung freigesetzt wird. Dieses Enzym dürfte mit Submand. -Kallikrein identisch sein, von dem wir wissen, daß es zur Bildung von Kallidin oder Bradykinin befähigt ist. Das Kallikrein löst nämlich beim Vermischen mit Serum die Entstehung des blutdrucksenkenden und darmkontrahierenden Kallidins aus.

Auch Korányi (13) berichtete zu dieser Zeit über das Vorkommen des Kallikrein im menschlichen Speichel und in der tierischen Parotis. Er brachte unabhängig von den Untersuchungen von Frey, Kraut und Werle den Beweis, daß es sich bei dieser blutdrucksenkenden Substanz des Speichels eben um Kallikrein handeln müsse. Die im Speichel enthaltene Diastase wirkt nicht blutdrucksenkend. Wird nämlich der Speichel eben zum Sieden erhitzt, so verliert er seine diastatische Wirksamkeit, nicht aber die blutdrucksenkende. Umgekehrt behält mit Serum behandelter Speichel seine diastatische Fähigkeit, während er die blutdrucksenkende verliert. Im Durchschnitt von 50 untersuchten Fällen erhielt er einen Kallikrein-Gehalt von 1, 6 E/ml.

Nach Untersuchungen von Balock und Isekutz (14) soll bei Paradentose die Kallikrein-Konzentration im Speichel auf das 5 - 6-fache gegenüber der Konzentration gleichalteriger, gesunder Patienten erhöht sein. Der Kallikrein-Gehalt soll nach ihren Untersuchungen im höheren Alter 4 - 5mal größer sein, als im jüngeren Alter. Ein wesentlicher Faktor ist dabei die Klimax. Bis zu 14 Jahren sind im Durchschnitt 1, 33 KE/ml Speichel, von 45 - 78 Jahren im Durchschnitt 5 KE/ml enthalten.

Sehr interessant und aufschlußreich ist die Arbeit von Sallay und Nador (15), die den Anlaß für unsere Arbeit gab. Sie untersuchten zunächst den Speichel unter physiologischen Bedingungen und dann vergleichsweise bei Paradentose-Kranken. Zunächst gingen sie von der Wirkungsweise des Kallikrein aus, das von den Mundspeicheldrüsen produziert wird. Das im Speichel enthaltene Kallikrein gelangt in den Magen, wo es in Gegenwart freier HCl vernichtet wird. Der einzige Ort

also, wo das Speichel-Kallikrein aktiv und dauernd vorhanden ist, ist die Mundhöhle. Nicht ohne Einfluß auf das Milieu des Mundes kann es ferner sein, wieviel Kallikrein der Speichel enthält, der ihn dauernd feucht erhält, liegen doch die Kapillaren der Schleimhaut ziemlich oberflächlich, so daß der gelöste Stoff im Mund leicht aufgesaugt wird, und in den Blutkreislauf gelangt.

Unter physiologischen Bedingungen haben sie festgestellt, daß bei einzelnen Personen im Speichel der Kallikrein-Gehalt keinen wesentlichen täglichen und tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. Auch bei Verminderung der Speichelabsonderung mittels Atropin stellen sich keine abweichenden K. -Werte ein. Die langsam, wenig und reichlich Speichel Entwickelnden miteinander verglichen, haben sie keine Regelmäßigkeit gefunden. Allein das Lebensalter erwies sich als derjenige biologische Faktor, der den Kallikrein-Gehalt des Speichels in starkem Maße beeinflußt. Nach ihren Ermittlungen waren zwischen 8 und 18 Jahren 0, 3 - 1, 8 KE/ml Speichel, zwischen 45 - 78 Jahren 2 - 8 KE/ml. Dann prüften Sallay und Nador den Speichel Paradentose-Kranker.

Unter Paradentose als Sammelbegriff werden sehr unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefaßt. Obgleich bei der Entwicklung der Paradentose unzweifelhaft lokale Ursachen vorliegen, so spielen doch in nachweisbaren Fällen innere Faktoren die Rolle ihrer Ätiologie.

Auch Lörinczy, Sugar und Kucharik (16) haben darauf hingewiesen, daß es bei der Entstehung der Paradentose eine auf ausschließlich endogenem Faktor beruhende Form nicht gibt, daß es dagegen gemischte Formen gibt, in deren geringerem Prozentsatz sich der endogene Dispositionsfaktor stark auswirkt.

Ätiologie und Pathogenese der Paradentopathien stellen immer noch stark umstrittene Probleme dar. Bis in die jüngste Zeit hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Paradentopathien als primär chron. Prozesse abzustempeln und ihre Ursache einseitig in Störungen des Stoffwechsels, der endocrinen Funktionen und der Durchblutung zu suchen. Man muß das Werden der Paradentose unter allgemein pathologisch anatom. Aspekten sehen, ohne dabei konstitutionelle und mechanische Momente überzubewerten. Es handelt sich hier um einen Vorgang, wie er mit gewissen Abwandlungen fast analog auch an anderen Stellen des Körpers abläuft. Weit seltener als Gewebedefekte auf dem Boden einer chron. Entzündung sind Vorgänge primär atrophischer Natur. So verfällt nach A. J. Hattemer und F. Singer (17) im Verlauf der chron. Paradentose die Schleimhaut der Atrophie, wie jede chron. Entzündung in einer Narbe bzw. Sklerose endet. Das narbig veränderte Bindegewebe unterliegt wie jede Narbe einer Schrumpfung, und das darüber liegende Schleimhautepithel wird ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen. Dieser Endzustand entspricht dem Bild der Paradentose. Der Anfang allen Übels liegt in der chron. nichteitrigen Entzündung der Gingiva.

Sallay und Nador haben die Kranken stark ausgesiebt und nur Individuen mit solchen endogenem Faktor geprüft. Auch darauf ist geachtet worden, daß keine Faktoren vorliegen, die sekundär Paradentose verursachen, wie traumatische Occlusion, eben beendete Gingivitis ulcerosa, Skorbut, Diabetes, Schmutzpyorrhoe, Greisenalter. Parallel mit 6 solchen Paradentose-Kranken ist der Speichel von 5 gleichalten Individuen mit vollkommen gesundem Gebiß, 3 mit Karies und 3 mit Ging. ulcerosa untersucht worden. Die Karies-Kranken waren ausgesprochen für das gesamte Gebiß disponiert, die Ging. ulcerosa-Kranken waren im acuten unbehandelten Stadium. - Eine ständige Abweichung gegenüber der Kontrolle zeigte sich weder in den Fällen der Karies noch der Ging. ulcerosa.

An dieser Stelle darf ich eine neuere Karies-Theorie erwähnen. Und zwar gewinnt die Vermutung an Boden, daß bei der Entstehung von Karies in unseren Zähnen Bakterien mit im Spiel sind. Versuche an keimfreien Baumwollratten haben ergeben, daß die Tiere in keinem Fall von Karies befallen wurden, während bei Tieren, die in der Wildnis oder in der Gefangenschaft leben, die Backenzähne im Alter von einigen Monaten regelmäßig kariös werden (18).

Sallay und Nador fanden in den Paradentose-Fällen ausnahmslos höhere Werte. Im Durchschnitt war der Kallikrein-Gehalt des Speichels der Paradentose-Kranken 5 - 6mal größer als bei den gleichaltrigen Gesunden. Je älter der Paradentose-Kranke war, einen um so höheren absoluten Wert erhielten sie, aber je jünger der Patient war, um so größer war im Verhältnis zur gesunden Kontrolle der relative Wert. Dies steht in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß die Prognose um so schwerwiegender ist, in je früherem Alter sich die Paradentose entwickelt. Vergleicht man nun die physiologischen und pathologischen Ergebnisse, so erscheint es wahrscheinlich, daß man bei Paradentose von einem vorzeitigen Altern des Paradentiums sprechen kann. Das Altern des Organismus ist weder zeitlich noch in seinem Ausmaß gleichmäßig. Die Vermehrung des Kallikrein kann aber als ein biologischer Vorgang betrachtet werden, der auf dieses Altern hinweist, bzw. es hervorhebt und dessen vorzeitiger Eintritt großenteils unter dem Einfluß konstitutioneller Faktoren erfolgt. Die erste Phase jeder Entzündung besteht in der Zunahme der Permeabilität der Kapillaren, die nach Frey überall im Organismus von dem aus seiner inaktiven Form befreiten Kallikrein hervorgerufen wird. Das Kallikrein hat wahrscheinlich auf die gesunde Schleimhaut ebensowenig Einfluß, wie es auch nicht von der Mukosa her auf den Darm einwirkt. Wenn jedoch die Kontinuität der Gingiva in der Nähe des Zahnes verletzt wird, so kann hier das Kallikrein angreifen. Es kann die Kapillarpermeabilität vergrößernde Wirkung des Kallikrein am Rande des Zahnfleisches eine Stockung und Entzündung verursache die für die Gewebe des Paradentiums sehr unvorteilhaft sind. Es ist anzunehmen, daß das höhere Kallikrein-Niveau bei Paradentose durch dieselbe Veränderung vorzeitig verursacht wird, wie bei hohem Alter auf physiologischem Weg. Der

gesteigerte Kallikrein-Gehalt des Speichels kann lokal zu einer Schädigung des Paradentiums führen.

III. Experimenteller Teil

Von der Arbeit von Sallay und Nador ausgehend haben wir nun eigene Bestimmungen der Kallikreinmengen im menschlichen Speichel am Hund durchgeführt.

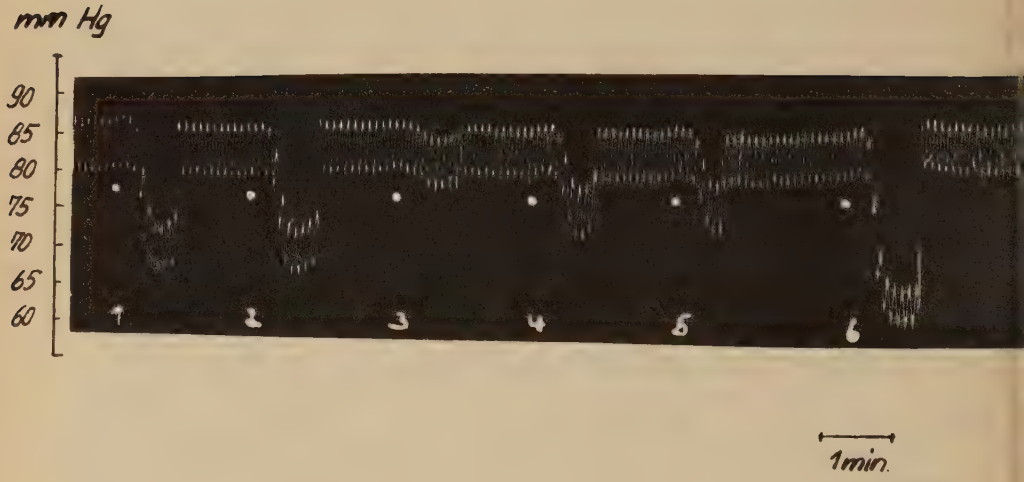
a) Versuchsbeschreibung

Der Hund ist für Kallikrein-Messungen sehr empfindlich und spricht auf wiederholte Kallikrein-Gaben sehr gleichmäßig an. Die Tiere werden folgendermaßen für den Versuch vorbereitet: Sie erhalten pro kg Körpergewicht 0,1 ccm einer 2 %igen Morphiumlösung subkutan. Etwa 1/2 Std. nach der Injektion wird das Tier mit Pernocton narkotisiert. Zur Blutdruckmessung wird an die Carotis ein Manometer angeschlossen, wobei der Vagus nicht verletzt werden darf. Als gerinnungshemmende Sperrflüssigkeit von der in der Halsarterie liegenden Glaskanüle zum Ludwig'schen Hg-Manometer dient 20 %ige Magnesiumsulfat-Lösung. Nach Intubation werden die Tiere an eine Beatmungspumpe angeschlossen. Die Einspritzungen werden mittels einer Kanüle, die in die Vena saphena an der Innenseite des Oberschenkels eingeführt ist, getätigt.

Die i.v. Injektion von 0,1 KE/kg verursacht bei dem so vorbereiteten Tier eine Verringerung des mittleren Blutdruckes um durchschnittlich 5 - 10 mm Hg. Die Druckerniedrigung setzt 5 - 10 Sekunden nach Beginn der Injektion ziemlich plötzlich ein und erreicht 10 - 30 Sekunden nach Beginn der Wirkung ihren Tiefpunkt. Bei Verwendung kleinerer Mengen ist der Ausgangsdruck nach 3 - 5 Minuten wieder erreicht. Gibt man größere Dosen, so erreicht der Blutdruck erst nach 10 - 30 Minuten wieder die ursprüngliche Höhe. Siehe Abbildung 2.

Abb. 2: Hund ♂ 17 kg, Morphium-Pernocton-Narkose, künstliche Beatmung, Carotis-Blutdruck, Ludwig'sches Hg-Manometer, i.v. Injektion bei

1.) 0,3 KE
2.) 0,2 ml Speichel von Nr.43
3.) 0,2 ml Speichel von Nr.44
4.) 0,5 ml Speichel von Nr.44
5.) 0,15 KE
6.) 0,3 ml Speichel von Nr.47



Ziehen sich Messungen über mehrere Stunden hin, so läßt die Ansprechbarkeit der Versuchstiere für Kallikrein allmählich nach. Man kann dem abhelfen, indem man einige Zeit mit den Versuchen aussetzt, so erholt sich der Organismus oft von selbst, oder es wird eine Infusion von 20 % Traubenzuckerlösung vorgenommen.

Die Austestung von Speichelkallikrein am Hund ist schwieriger als die von Harnkallikrein. Der Blutdruck erreicht nur sehr langsam seinen Ausgangswert und es bedarf längerer Pausen, ehe die nächste Speichelprobe injiziert werden kann. Da dies für gereinigtes Speicheldrüsenkallikrein nicht zutrifft, so müssen im rohen

Speichel noch Substanzen enthalten sein, die nach der Inaktivierung des Kallikrein ihre Wirkung noch ausüben.

Da wie erwähnt, der Speichel den Kreislauf schädigt, versuchten wir durch Injektion von sehr geringen Mengen den Organismus zu schonen. Aber es hat sich herausgestellt, daß dabei zu große Ungenauigkeiten auftreten. Außerdem spricht das Tier auf eine geringe Menge Speichel nur mit einer sehr flachen Senkung des Blutdruckes an. Es müssen daher Mengen injiziert werden, die deutlich über dem Schwellenwert liegen. Ferner ist zu fordern, daß die Blutdrucksenkung mit steigender injizierter Speichelmenge an Stärke zunimmt.

b) Die Speichelgewinnung

Einheitliche Basis in der Zusammensetzung sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht sollte der sog. Ruhespeichel sein, d.h. jener gemischte Speichel, der mindestens 1 - 2 Stunden nach Nahrungsaufnahme durch einfaches Abtropfenlassen gewonnen werden kann (19). Aber das ist in der Praxis nicht durchzuführen, weil allein schon der Patient die Geduld dazu nicht aufbringt. Vielmehr mußten wir irgendein Stimulans dem Patienten verabreichen. Wir wählten amerik. Kaugummi, den zuerst sezernierten Speichel, der durch den Kaugummi sehr schaumig war, ließen wir hinunterschlucken und erhielten dann makroskopisch einen einwandfreien Speichel. Es gibt auch noch andere Mittel, um die Speichelsekretion anzuregen. Neben der Massage der Drüsenregion verwendeten wir auch reinen Zitronensaft, den wir auf die Zunge aufträufelten. Der Speichel wurde sofort nach dem Auffangen mit Toluol überschichtet, um eine rasch auftretende Zersetzung auszuschalten. Eine genau gemessene Menge Speichel wurde dialysiert. Nach der Dialyse wurde nochmals das Volumen bestimmt. Im Tierexperiment wurden dann unter erwähnten Bedingungen die Speichelproben ausgetestet.

Über die Sekretmenge bei exogener Reizung der Speicheldrüsen des Menschen ist in einer anderen Arbeit berichtet worden (20). Und zwar wurde bei Versuchspersonen die Sekretabgabe aus den Mundspeicheldrüsen nach Bestreichen der Zunge mit 1 % Essigsäure bzw. 20 % NaCl-Lösung festgestellt. Die beiden Reizlösungen hatten den gleichen sekretionsstimulierenden Effekt. Von der insgesamt abgegebenen Speichelmenge entfielen unter diesen Bedingungen:

63, 0 % auf die Gland. Submax.
34, 1 % auf die Gland. Parotis
2, 8 % auf die Gland. Subling.

Den Ruhebedingungen gegenüber war der Anteil der Parotis an der Gesamtsekretionsmenge bedeutend erhöht. Prader (21) nahm zur Stimulierung Paraffin, weil

es seiner Ansicht nach keinerlei Beimengungen enthält, die bei der Auswertung Abweichungen verursachen könnten. Er ließ ein Stück Paraffin 10 Minuten lang kauen, verwarf den Speichel der ersten 5 Minuten und untersuchte nur den Speichel der zweiten 5 Minuten. Nach S. Rauch (22) ist der größte Anreiz zum Speichelfluß nun eigenartigerweise während des Schluckaktes selbst festzustellen. Und schließlich Mühlemann (23) verabreicht zur Gewinnung von Speichel 5 mg Pilocarpin durch subcutane Injektion.

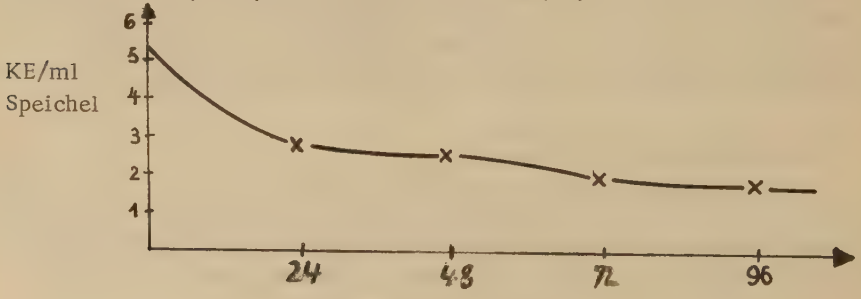
Offensichtlich ist der Funktionszustand der Magendrüsen in gleichem Sinn verändert wie der der Speicheldrüsen, was sich darin zeigt, daß der Magensaftmangel jeder Form mit der Verminderung der Speichelsekretion einhergeht und darin, daß die Schwere der Abänderung der Funktion der Magendrüsen pari passu mit der Verminderung der Speichelsekretion verläuft. (Geringste Speichelmengen bei der Anaemia perniciosa und bei der Carcinomachylie.) (19).

Wir haben nun feststellen können, daß die unterschiedliche Wahl eines Stimulans keinen Einfluß auf die Kallikrein-Konzentration im Speichel hat.

c) Die Dialyse des Speichels

Es ist uns aufgefallen, daß wir den Gehalt an Kallikrein des Dialysates entsprechend der Dauer der Dialyse in 2 Gruppen einteilen können. Deshalb dialysierten wir die Speichelproben unterschiedlich lang, und zwar 24 und 48 Stunden gegen fließendes Wasser. Die Proben, die nur 24 Stunden lang dialysiert wurden, enthielten im Durchschnitt höhere Kallikrein-Werte, als diejenigen Speichelproben, die 48 Stunden in der Dialyse verblieben.

Wir haben deshalb Speichel verschieden lang dialysiert, um zu erfahren, wie stark der Abfall des Kallikrein ist. Die nicht dialysierte Speichelprobe wies 5, 2 KE/ml auf, worin allerdings niedermolekulare, blutdrucksenkende Stoffe auch noch enthalten sind. Der Gehalt an Kallikrein nach 24 Stunden Dialyse lag bei 2, 3 KE/ml, nach 48 Stunden bei 2, 0 KE/ml, um dann nochmals nach 72 und 96 Stunden auf 1, 2 KE/ml zu sinken. Siehe Abb. 3.



Veranschaulicht man sich diese Verminderung des Kallikrein-Gehaltes im Dialysat, so erhalten wir eine Kurve, die zu Beginn der Dialyse stark abfällt, dann jedoch einen konstanten Wert erreicht, der kein weiteres Gefälle erkennen läßt.

Wir haben einen Unterschied darin feststellen können, ob der Speichel gegen fließendes oder stehendes Wasser dialysiert wird. Wie zu erwarten war, wird im Verfahren gegen fließendes Wasser mehr an blutdrucksenkender Substanz herausdialysiert als gegen stehendes Wasser. Ein Testversuch ergab folgende Werte:

Der rohe Speichel wies 3, 6 KE/ml auf. Nach 24 Stunden Dialyse gegen stehendes Wasser enthielt der Speichel 1, 76 KE/ml; gegen fließendes Wasser dialysiert waren aber nur 1, 08 KE/ml feststellbar. Im Außendialysat war aber keine blutdrucksenkende Substanz nachweisbar. - So haben wir in diesem Fall durch die Dialyse einen Verlust von ca. 50 % an blutdrucksenkender Substanz. Wieso läßt sich aber keine Depressorsubstanz im Außendialysat nachweisen? - Eine einheitliche Erklärung für die Befunde ist schwierig. Es besteht die Möglichkeit, daß ein Kallikrein-Abbau durch Mundbakterien erfolgt oder durch ein im Speichel vorhandenes Ferment. Eine Entscheidung darüber könnte erst nach weiteren eingehenden Versuchen gefällt werden.

Das Kallikrein im Speichel unterliegt, wenn es kühl gelagert wird, keiner Veränderung. Und zwar ist der Gehalt nach 8 Tagen noch genau unverändert.

Ferner war von Interesse, die Wirkung des Toluols auf den Speichel festzustellen. Und zwar liegen die Kallikrein-Werte höher bei den Proben, die nicht mit Toluol überschichtet sind. Also kann gefolgert werden, daß das Toluol tatsächlich eine Zersetzung verhindert und daß der Abbau der Speichelbestandteile sich in einer Erniedrigung des Blutdruckes manifestiert.

d) Sondierungen zur Gewinnung reinen Drüsensekretes

Von der Annahme ausgehend, daß im Gesamtspeichel die Unterschiede der einzelnen Drüsensekrete verwischt sind, haben wir die Drüsen sondiert. Mittels einer in der Augenklinik gebräuchlichen Kegelsonde zur Erweiterung des Tränenganges suchten wir die Öffnung des Ductus parotidicus und der Papilla salivalis auf. Wir dilatierten durch Hineindrehen der Kegelsonde die Öffnung und gingen in den Ausführungsgang der Drüse mehrere cm tief hinein, und zwar mit einer Knopfsonde, nachdem wir mit der Venoflex Plastic-Kapillare der Fa. Braun/Melsungen und einem Polyvinyl-Schläuchchen nicht zum Ziel kamen. Siehe Abbildung 4.

Abb. 4: Eine in den Ausführungsgang der re. Submandibularis eingeführte Knopfsonde bei einem 24-jährigen Mann mit einem Sialolithen. Das Ausführungsgangsystem ist mit einer Kontrastflüssigkeit aufgefüllt. Die Knopfsonde hat sich am Sialolithen vorbeigeschoben, den wir dicht vor der Mündung des Ausführungsganges in die Mundjöhle erkennen (siehe Pfeil).

Bei der oben beschriebenen Sondierung der Speicheldrüsen stellten wir fest, daß die einzelnen Drüsen nicht kontinuierlich produzieren. Vielmehr setzt die Sekretion zeitweise aus und es dauert manchmal reichlich lang, bis wieder ein neuer Schub des reinen Drüsensekretes aufgefangen werden kann. Wir fanden im Sekret der Parotis sowie der Submandibularis jeder Seite gleichviel Kallikrein. Und zwar enthielten:

Re. Parotis	0, 23 KE/ml
Li. Parotis	0, 22 KE/ml
Re. Submand.	0, 23 KE/ml
Li. Submand.	0, 23 KE/ml

Der gemischte Speichel enthielt 0, 43 KE/ml. Dieser Wert ist als richtig zu be-

trachten, da die einzelnen Drüsen nicht kontinuierlich, sondern nur zeitweise produzieren und sich so kompensieren.

IV. Klinische Befunde

a) Allgemeine Befunde

Maximalwerte der ersten Gruppe, in der die Speichelproben 24 Stunden dialysiert wurden, beliefen sich in einem Fall von ausgesprochener Paradentose bei einem 60-jährigen Mann auf 16, 1 KE/ml Speichel. In einem anderen Fall bei einem 25-jährigen Mädchen mit einer Infektanaemie infolge nachweisbarer Zahnfoki ermittelten wir 15, 5 KE/ml. In beiden Fällen wurde der Speichel in der Frühe am Bett des Patienten abgenommen. Der Patient war nüchtern, bekam kein Stimulans und hatte lediglich Kaubewegungen auszuführen, die sich bis über 1 Stunde hin erstreckten. Da wir dem Patienten auch nicht den Mund ausspülen ließen, so veranlaßten wir, daß der zuerst sezernierte Speichel hinuntergeschluckt wurde und sammelten nur makroskopisch einwandfreien Speichel. Der äußerst hohe Kallikrein-Gehalt war auffallend. Es vermag aber einleuchtend zu sein, daß eine Drüse, die viele Stunden lang ausruhen konnte und langsam, also ohne sekretionsfördernde Reize, nun wieder ihre Tätigkeit aufnimmt, viel Kallikrein in den äußeren Mundspeichel abgibt, das sich in den Stunden der Ruhe angesammelt hat. Die Sekretionszeit dauerte ungewöhnlich lange, um die zur Untersuchung wenigen ml Speichel zu erhalten. Aber es konnten dadurch alle möglichen Reize, die zu einer Fälschung führen können, angefangen beim Reizspeichel, ausgeschlossen werden. In einem dritten Fall von chron. latenten Zahnherden bei einem 23-jährigen Mann, bei dem der Speichel unter den gleichen Bedingungen gewonnen wurde, fanden wir 4, 1 KE/ml. Es interessierte nun, wie hoch der Kallikrein-Gehalt am gleichen Tage geraume Zeit nach dem Essen ist, wobei der Speichel mittels Kaugummi sezerniert wurde und die Sekretionszeit bedeutend herabgesetzt war. Im Gegensatz zu den ersten Ergebnissen imponiert hier das starke Gefälle. Der Kallikrein-Gehalt sank innerhalb weniger Stunden von

16, 1 KE/ml auf 2, 8 KE/ml
von 15, 5 KE/ml auf 3, 8 KE/ml
von 4, 1 KE/ml auf 2, 1 KE/ml.

Interessant ist, daß der Gehalt an organischer Substanz pro ml Speichel, den wir durch die Bestimmung des Trockengewichtes ermittelten, in den Fällen der höchsten Kallikrein-Konzentration am niedrigsten ist.

Eine weitere Frage war, ob der Abendspeichel ärmer an Kallikrein ist als der Morgenspeichel. Bei dem 23-jährigen Patienten untersuchten wir den Speichel kurz vor dem Schlafen gegen 23^{00}, 3 1/2 Stunden nach dem Essen. Der Speichel wurde ohne Kaugummi allein wieder durch intensive Kaubewegungen gewonnen und die Sekretionszeit war wieder stark verlängert. Wir fanden 2 KE/ml, der Gehalt an organischer Substanz war so niedrig wie beim Morgenspeichel. Demnach haben der Gehalt an organischer Substanz des Speichels sowie die Art, durch die die Speicheldrüsen angeregt werden, keinerlei Einfluß auf den Kallikrein-Gehalt. Lediglich der Zustand der Drüse scheint ausschlaggebend zu sein. Nach einem Maximum am Morgen fällt die Kallikrein-Produktion ab, um aber nun konstant zu bleiben, in den Fällen der Fokaltoxicose eben besonders hoch. - Auch bei einer 27-jährigen Frau mit röntgenologisch nachweisbaren Zahnherden war der Kallikrein-Spiegel über die Norm erhöht und betrug 3 KE/ml. Ebenfalls fanden wir bei einem 24-jährigen Mann mit einer chron. Gastritis 4 KE/ml, immerhin mehr als unter gleichen Bedingungen ausgetesteten Speichelproben in einem Fall von typischer und klinisch einwandfrei diagnostizierten jugendlichen Wanderungsparadentose bei einem 22-jährigen Mann, die bereits seit 4 Jahren bestand. Der Patient wies ein vollbezahntes tadellos erhaltenes Gebiß auf, in dem sich im Laufe der Zeit Lücken herausgestellt haben und Lockerung an den Zähnen 2. und 3. Grades vorzufinden waren. Nach der Arbeit von Sallay und Nador hätten wir einen sehr hohen Kallikrein-Spiegel erwarten müssen, fanden jedoch nur 2,4 KE/ml. Im Vergleich dazu enthielt der Speichel eines 29-jährigen Mannes, der ein vollbezahntes, gut erhaltenes Gebiß aufwies und völlig gesund war, 2,4 KE/ml. Bei einem 64-jährigen Mann mit einem fast vollbezahnten Gebiß, das sehr gut erhalten war und nicht die geringste Lockerung aufzuweisen hatte, fanden wir nur 2,3 KE/ml. Bei einer 63-jährigen Frau, die noch alle 32 Zähne hatte und geringfügige Lockerungserscheinungen aufzuweisen hatte, fanden wir sogar nur 0,8 KE/ml. Die anderen Ergebnisse differierten nicht viel voneinander.

b) Spezielle Befunde

Wir haben in einigen Fällen den Speichel von Patienten mit Kieferkrankheiten untersucht und festgestellt, daß die Kallikrein-Werte durchaus der Norm entsprechen. Weder in den Fällen einer Kieferosteomyelitis mit teilweiser völliger Deformierung des Kiefers, noch einer Ostitis deformans Recklinghausen mit einer massigen Auftreibung einer Kieferseite oder in einem Falle eines fortgeschrittenen Zungen-Ca, noch im Falle eines Haut-Ca, das auf den Unterkiefer übergegriffen hat oder in einem Aktinomykose-Fall, waren die Kallikrein-Werte weder erhöht noch erniedrigt, entsprechend dem Alter des Patienten.

Da wir über die Gleichwertigkeit der einzelnen Drüsen als Kallikrein-Produzenten wußten, konnten wir Speicheldrüsenkranke untersuchen. Bei einem 24-jährigen Mann war ein Sialolith der re. Submand. festgestellt, der zu den bekannten Speichelkoliken Anlaß gab. Wir sondierten die re. Submand. Die Sekretion war trotz Massage sehr verhalten und wir benötigten 2 Stunden, um 1,3 ml Speichel aufzufangen. Der K.-Gehalt betrug nur 0,2 E/ml. Die li. Submand. produzierte viel schneller und der Kallikrein-Gehalt lag bei 1,2 E/ml.

Dies steht in Übereinstimmung mit der Feststellung von Werle, Vogel und Lentrodt (6), daß bei Ausfall einer Drüse der Kallikrein-Gehalt der kontralateralen Drüse erheblich steigt. Nach ihren Untersuchungen, die sie an Ratten und Mäusen anstellten, kamen sie ferner zu dem Ergebnis, daß nach Unterbindung des Ausführungsgangsystems der Kallikrein-Gehalt aus der atrophierenden Drüse auf ein Minimum absinkt bzw. verschwindet. So hat es wohl keine innersekretorische Funktion, vielmehr wird das Kallikrein von den Mundspeicheldrüsen für die exkretorische Ausschüttung zur Verfügung gestellt. Warum steigt bei Verhaltung des Speichels einer Drüse aber der Kallikrein-Gehalt des Speichels der kontralateralen Seite? So muß doch eine endocrine Steuerung vorliegen und ein konstanter Kallikrein-Gehalt des Speichels für das Individuum erforderlich sein.

Bei einem 48-jährigen Patienten wurde die re. Submand. wegen eines großen infiltrierend wachsenden Mundbodentumors entfernt. Wir entnahmen den Speichel der li. Submand. sowie der re. und li. Parotis. Die Ergebnisse waren sehr aufschlußreich, weil jede Drüse unterschiedlich viel produzierte, also infolge des Tumors keine Beziehung der Drüsen untereinander mehr bestand. Die re. Parotis lieferte 1,6 KE/ml, die li. Parotis 3,6 KE/ml und die li. Submand. 0,8 KE/ml. Nach Tumor-Röntgenbestrahlung ergab die re. Parotis innerhalb 1 Stunde nicht einen einzigen Tropfen Sekret, so daß die Speichelsekretion zum Versiegen gekommen ist.

Kallikrein-Bestimmungen im Speichel von Gesunden und Kranken

Lfd.-Nr.	Personen	Alter	Befund	Zustand n.	Zustand nn.	Stimulans	Dauer der Dialyse	Ergebnis T.G. g/ml	Ergebnis KE/ml
1	♂	23	Abendspeichel 23^{00} 3 1/2 Std. nach dem Essen	x	-	Kaugummi	-	0, 0041	5, 2
2	"	"	" "	x	-	"	24	-	2, 3
3	"	"	" "	x	-	"	48	-	2, 0
4	"	"	" "	x	-	"	72	-	1, 2
5	"	"	" "	x	-	"	96	-	1, 2
6	"	"	" "	x	-	"	nach 8 Tagen	-	5, 2
7	♂	24	O.B.; Abendspeichel 2 Std. Sekretionszeit	x	-	- m. Toluol	24	-	1, 5
8	"	"	" "	x	-	- "	48	-	1, 1
9	"	"	" "	x	-	- o. Toluol	24	-	2, 0
10	"	"	" "	x	-	- "	48	-	1, 2
11	♂	25	o.B.; roher Speichel nicht dialysiert	x	-	-	-	-	3, 6
12	"	"	Dialyse gegen fließendes Wasser	x	-	-	24	-	1, 1
13	"	"	Dialyse gegen stehendes Wasser	x	-	-	24	-	1, 8
14	♂	27	o.B.; gemischter Speichel	-	x	Kaugummi	48	0, 0895	0, 4
15	"	"	rechte Parotis	x	-	-	48	0, 0027	0, 2
16	"	"	linke Parotis	x	-	-	48	0, 0033	0, 2
17	"	"	rechte Submandibularis	-	x	Zitrone	48	0, 0028	0, 2
18	"	"	linke Submandibularis	-	x	"	48	0, 0047	0, 2
19	"	"	äußerst viscöser Reizspeichel bei Sondierung der re. Submand.	-	x	"	48	0, 0049	0, 4
20	♂	21	vollbezahntes Gebiß behandelte Gingivitis	-	x	Kaugummi	24	0, 0674	0, 4
21	♂	23	vollbezahntes Gebiß, keine Karies, Patient völlig gesund	-	x	Kaugummi	24	0, 0095	1, 0

n = nüchtern
nn = nicht nüchtern

T.G. = Trockengewicht

Lfd. -Nr.	Personen	Alter	Befund	Zustand n.	Zustand nn.	Stimulans	Dauer der Dialyse	Ergebnis T.G. g/ml	Ergebnis KE/ml
22	♂	24	o.B.	x	-	-	24	-	1,1
23	"	"	"	x	-	-	48	-	0,6
24	♂	25	teilbezahntes, kariöses Gebiß	-	x	Kaugummi	-	-	1,8
25	"	"	" "	-	x	"	24	-	1,2
26	♂	18	o.B.; sehr kurze Sekretionszeit	-	x	Kaugummi	24	-	0,8
27	"	"	" "	-	x	"	48	-	0,6
28	♀	22	starke Kariesanfälligkeit	x	-	-	48	0,0640	0,5
29	"	"	" "	-	x	Kaugummi	48	0,0051	0,6
30	"	"	" "	-	x	"	48	0,0066	0,4
31	♀	32	o.B.	-	x	Kaugummi	24	-	1,8
32	"	"	"	-	x	"	48	-	1,5
33	♂	29	vollbezahntes gesundes Gebiß sonst ohne Befund	-	x	Kaugummi	24	0,0373	2,4
34	♀	32	Congenitale Lues "Saurer Sekretausfluß" aus der li. Parotis. Speichel pH = 7,1	-	x	Kaugummi	48	0,0090	1,8
35	♂	30	o.B.	-	x	Kaugummi	48	0,0112	0,6
36	♀	63	32 Zähne! keine Karies 2| gering gelockert	-	x	Kaugummi	24	0,0730	0,8
37	♂	67	Fast vollbezahntes, kariesfreies Gebiß; sonst o.B.	-	x	Kaugummi	24	0,0357	2,3
38	♂	24	Ging. acuta, chron. Gastritis	-	x	Kaugummi	24	-	4,0
39	♂	29	Ging. chron. mit Lockerungs-erscheinungen im Restgebiß	-	x	Kaugummi	24	0,0918	1,0
40	♀	44	Ging. chron., Acidose des Magens	x	-	-	24	0,0042	1,5
41	"	"	" "	-	x	Kaugummi	24	0,0173	2,1

Lfd.-Nr.	Personen	Alter	Befund	Zustand n.	Zustand nn.	Stimulans	Dauer der Dialyse	Ergebnis T.G. g/ml	Ergebnis KE/ml
42	♂	22	Jugendliche Wanderungsparadentose	-	x	Kaugummi	24	0,0484	2,4
43	♂	60	Ging. chron., Paradentose des Restgebisses	x	-	-	24	-	16,1
44	"	"	" "	-	x	Kaugummi	24	-	2,8
45	♂	23	Zahnherde 2 1	x	-	-	24	0,0079	4,1
46	"	"	"	x	-	-	24	0,0400	2,1
47	♀	25	Infektanaemie infolge von Zahnherden 2 / 2	x	-	-	24	0,0164	15,5
48	"	"	" "	-	x	Kaugummi	24	-	3,8
49	♀	27	Zahnherde 21 / 24 Ging. acuta	-	x	Kaugummi	24	0,0725	3,0
50	♂	20	UK. Ostitis nach Fraktur	x	-	Kaugummi	24	-	0,2
51	"	"	"	-	x	"	24	0,0946	0,2
52	♂	25	Aktinomykose - Verdacht des UK.	x	-	Kaugummi	24	0,0490	0,7
53	"	"	" "	-	x	"	24	0,0710	0,8
54	♂	56	Haut-Ca, das auf den UK. übergegriffen hat	x	-	Kaugummi	24	0,0488	1,6
55	"	"	" "	-	x	"	24	0.0448	1,9
56	♂	7	Ostitis deformans Recklinghausen des UK.	x	-	Kaugummi	48	0,0067	0,5
57	"	"	" "	-	x	"	48	-	0,2
58	♂	15	Osteomyelitis des li. OK.	x	-	Zitrone	48	0,0068	0,9
59	"	"	" "	-	x	"	48	0,0102	0,9
60	♂	27	Osteomyelitis des li. UK. im Anschluß an eine Weisheits-zahnextraktion	x	-	Kaugummi	48	-	0,4
61	"	"	" "	-	x	"	48	-	0,9

Lfd. -Nr.	Personen	Alter	Befund	Zustand n.	Zustand nn.	Stimulans	Dauer der Dialyse	Ergebnis T. G. g/ml	Ergebnis KE/ml
62	♂	29	Überstandene Osteomyelitis des UK. in der Jugend mit völliger Deformierung	x	-	Kaugummi	48	0, 0210	0, 3
63	"	"	" "	-	x	"	48	0, 0621	0, 9
64	♂	69	Zungen-Ca, OK. und UK. zahnlos	x	-	Kaugummi	48	0, 0278	2, 0
65	"	"	" "	-	x	"	48	0, 0460	1, 1
66	♂	24	Sialolith der re. Submand. gemischter Speichel	-	x	Kaugummi	24	-	0, 6
67	"	"	Speichel der re. Submand. sehr verhaltene Sekretion	-	x	-	24	-	0, 2
68	"	"	Speichel der li. Submand.	-	x	Massage	24	-	1, 2
69	♂	48	Infiltrierend wachsender Mundbodentumor	-	x	-	24	-	1, 6
70	"	"	Speichel der re. Parotis Speichel der li. Parotis	-	x	-	24	-	0, 8
71	"	"	Speichel der li, Submand.	-	x	-	24	-	3, 6
72	"	"	Nach Röntgen-Tumor-Bestrahlung ergibt die re. Parotis nicht einen Tropfen Sekret	-	x	-	-	-	-

Zusammenfassung

Auf Grund unserer Untersuchungen kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei der Gewinnung des Speichels hat die Art des Stimulans keinen Einfluß auf die Kallikrein-Konzentration, wohl aber die Dauer der Sekretionszeit und der Zeitpunkt der Speichelentnahme.

2. Mit zunehmender Dialysendauer nimmt die blutdrucksenkende Substanz des Speichels ab. Durch 24-stündiges Dialysieren werden nicht alle blutdrucksenkenden Substanzen abgetrennt, die vom Kallikrein verschieden sind.

3. Im Verfahren der Dialyse gegen fließendes Wasser wird aus dem Dialysat mehr an blutdrucksenkender Substanz herausgelöst als gegen stehendes Wasser, wobei sich im Außendialysat keine Depressor-Substanz nachweisen läßt.

4. Die Kallikrein-Werte im Speichel unterliegen unter gleichen Versuchsbedingungen von Person zu Person beträchtlichen tageszeitlichen und individuellen Schwankungen.

5. Die Konzentration an organischer Substanz pro ml Speichel ist beim reinen Drüsensekret konstant, beim gemischten Speichel ist sie abhängig vom Säuberungszustand der Mundhöhle; die Menge organischer Substanz im Speichel geht mit der Kallikrein-Konzentration nicht parallel.

6. Beim Gesunden produzieren die contralateralen Mundspeicheldrüsen genau gleichviel Kallikrein. Der Kallikrein-Gehalt im gemischten Mundspeichel setzt sich also aus gleichhohen Komponenten der einzelnen Drüsen zusammen, wobei zwischen Gl. Submandibularis und Gl. Sublingualis nicht unterschieden werden kann, da sie den gleichen Ausführungsgang besitzen.

7. Mund- und Kieferkrankheiten beeinflussen den Kallikrein-Gehalt im Speichel nicht, wohl aber Erkrankungen der Speicheldrüsen. Erkrankte Drüsen produzieren vermindert. Die gesunden Drüsen versuchen durch erhöhte Kallikrein-Produktion den Ausfall der erkrankten Drüsen auszugleichen und die Kallikrein-Konzentration im gemischten Speichel annähernd konstant zu halten.

8. In einem typischen Fall jugendlicher Wanderungsparadentose haben wir unter exakten Versuchsbedingungen entgegen der Feststellungen von Sallay und Nador keine Erhöhung der Kallikrein-Konzentration im Speichel feststellen können.

9. In sämtlichen untersuchten Fällen von klinisch und röntgenologisch diagnostizierbarer dentogener Focaltoxicose wird eine Erhöhung der Kallikrein-Konzentration im Speichel bis auf das Mehrfache der Norm festgestellt.

Literaturverzeichnis

Balock und Isekutz (14): Journ. of Dent. Res. 29 : 232 - 236, April 1950

Duschl L. u. Lingmann H. J. (9): Ber. ges. Physiol. und exp. Pharm. 104, 382 (1938), Ref.: Never

Frey E. K. u. Kraut, H. (2): "Kallikrein", F. Enke-Verlag Stuttgart (1950)

Frey E. K., Kraut u. Schultz (5): Arch. exp. Path. und Pharm. 158, 334 (1930)

Hattemer A. J. u. Singer F. (17): DZZ 1958, Heft 2

Hilton S. M. u. Lewis G. P. (12): Journal of Physiol. 129, 253 (1955)

Kiyoschi Tameda (11): Fol. endocrinol. japon. 294, 20 (1952)

Korànyi, András u. Szenes, Tibor (8): Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 117, 574 (1940), Ref.: E. v. Kokas

Korànyi, Szenes u. Hatz (13): Ber. ges. Physiolog. u. exp. Pharm. 100, 102 (1937) Ref.: E. Werle

Kuhn, R. (18): "Die Grundlagen unserer Ernährung" zitiert nach R. Kuhn (S. 91) Alfred Kröner Verlag, Stuttgart (1955)

Lörinczy, Sugar u. Kucharik (16): Paradontologie 1948 mars.

Mathis, H. (19): "Die Erkrankung der Speicheldrüsen" Carl Hanser Verlag München (1954)

Matioli V. und A. (10): Arch. physiol. 45, 36 (1946)

Mühlemann (23): Schweiz. med. Wschr. 1955, 435 - 439

Prader, A. (21): Ber. ges. Physiol. und exp. Pharm. 179, 251 (1956) Ref.: H. Langendorff

Rauch, S. (22): Schweiz. med. Wschr. Nr. 27 (1956)

Sallay und Nador (15): "Das ärztliche Wochenblatt" Nr. 22 (1948)

Schneyer, L. H. und Levin, L. K. (20): Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 179, 30, (1956), Ref.: Czok

Walawski, I. (7): Ber. ges. Physiol. und exp. Pharm. 101, 440 (1937) Ref.: H. Freytag

Werle, E. und v. Roden (1): Ber. ges. Physiol. u. exp. Pharm. 96, 106 (1937)
Ref.: Grab

Werle, E. (3): Vorgetragen auf dem Kongreß für Biochemie
Wien, Sept. 1958

Werle, E. (4): unveröffentlicht

Werle, Vogel und Lentrodt (6): Dissertation München (1958)

Herrn Prof. Dr. E. Werle, dem Leiter des Wissenschaftlichen Labors der Chirurgischen Universitätsklinik, möchte ich für die Überlassung des Themas der Arbeit ergebenst danken, besonders für seine großzügige, wohlwollende Unterstützung.

Desgleichen danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. J. Heiss, dem Direktor der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, für seine Zustimmung als Fachvertreter zu meiner Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Peter Paul Chronz, wurde am 12.5.1934 als viertes Kind des Dipl.Ing. Paul Chronz und seiner Ehefrau Johanna, geb. Schuster, in Berlin geboren. Nach Absolvierung von vier Jahren Volksschule und neun Jahren Oberschule bestand ich am 5.3.1953 die Reifeprüfung an der 1. Oberschule wissenschaftlichen Zweiges zu Berlin-Wedding. Im Mai 1953 begann ich in München Zahnheilkunde zu studieren und approbierte im Juli 1957. Seit September 1957 bin ich ohne Unterbrechung als zahnärztlicher Assistent in freier Praxis in München tätig.